FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE N° 835

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jacques, Marie, Ferdinand BOURDEAU
né le 7 novembre 1929, à PHLIN (M et M)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DIELECTROLYSE DES IONS COMPLEXES A PROPOS DE QUELQUES ESSAIS D'IONOPHORESE D'UN COMPOSE ANALGESIQUE

Président : Mr H. DESGREZ, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE · PARIS-Ve

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1962

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

DIPLOME D'ETAT

PAR

Jacques, Marie, Ferdinand BOURDEAU

né le 7 novembre 1929, à PHLIN (M et M)

Présentée et soutenue publiquement le :

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DIELECTROLYSE DES IONS COMPLEXES A PROPOS DE QUELQUES ESSAIS D'IONOPHORESE D'UN COMPOSE ANALGESIQUE

Président : Mr H. DESGREZ, Professeur.

EDITIONS A. G. E. M. P. — 8, RUE DANTE - PARIS-Ve

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

1-2-1962

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Debré (R.), Fey (B.), Gastinel (P.), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuejoul (P.), Laroche (G.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.).

DOYEN . . . . . Léon BINET.
Membre de l'Institut

1er ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE
2e ASSESSEUR . . . . . Gaston CORDIER

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.) SCHAPIRA (G.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N...
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIÈVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BINET (L.) BARGETON (D.)
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)
Physique médicale	DOGNON (A.) DJOURNO (A.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	CONTE (M.)

b) Professeurs à titre personnel :

Biochimie médicale	DESGREZ (P.) POLONOVSKI (J.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Hygiène et médecine préventive	DEPARIS (M.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pharmacologie	LÉVY (Mlle J.)
Physiologie	PARROT (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		MOUQUIN (M.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Pitié	CORDIER (G.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		GAUDART d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique gynécologique (Broca)		FUNCK-BRENTANO (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)		CATHALA (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)		HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		MARCHAL (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Boucicaut	LENÈGRE (J.)
	Broussais	SOULIÉ (P.)
	Cochin	JUSTIN-BESANÇON (L.)
	Cochin	BROUET (G.)
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Lariboisière	SÈZE (S. de)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque	LACOMME (M.)
	Foch (Suresnes)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b) Professeurs à titre personnel :

Médecine	BOUR (H.) LHERMITTE (F.) PEQUIGNOT (H.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGRÉGÉS ET MAITRES DE CONFÉRENCES - AGRÉGÉS

	MM.
Anatomie	CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) BUSSER (F.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), m. conf. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	KERN (E.) VOURC'H (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.) CHRISTOL (D.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) KRUH (J.) JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.)
Carcinologie	BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.)
Hématologie	BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Histologie	COUJARD (R.), pr. s. ch. MAROIS (M.) RACADOT (J.)
Hydrologie	BESANÇON (F.) CORNET (A.)
Hygiène	BOYER (J.) pr. s. ch. BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.) DUPONT (V.)
Médecine légale	DERDBERT (L.), pr. s. ch. FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Obstétrique	GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) MORIN (P.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophtalmologie	BRÉGEAT (P.) DUBOIS (A.) SARAUX (H.)

	MM.
Orthopédie	JUDET (R.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino-Laryngologie	DEBAIN (J.) PIALOUX (P.)
Parasitologie	GOLVAN (Y.) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	BARCAT (J.) BINET (J.-P.) CAUCHOIX (J.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DUBOST (Ch.) DUBOST (Cl.) FAUREL (J.) FLABEAU (F.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) (Cl. de) GAUDART-d'ALLAINES GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LEVEQUE (B.) LOYGUE (J.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) ROBERT (H.) THOMERET (G.)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale	BENHAMOU (J.-P.) BERTHAUX (P.) BOIVIN (P.) CROSNIER (J.) HARTMANN (L.) LŒPER (J.) MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) RICHET (G.)
Pathologie médicale	AUSSANNAIRE (M.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRICAIRE (H.) BRISSAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CATINAT (J.) CHRÉTIEN (J.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) ÉTIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAROCHE (Cl.) LESOBRE (R.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NICK (J.) ROYER (P.) TOURNEUR (R.) WOLFROMM (R.)
Pédiatrie-Puériculture	JOSEPH (R.) LAFOURCADE (J.) LEPERCQ (G.) MANDE (R.) MOZZIGONACCI (P.) POLONOVSKI (C.) ROSSIER (A.) VIALATTE (J.)

	MM.
Pharmacologie	BOISSIER (J.) LECHAT (P.)
Physiologie	BARRES (G.) DEJOURS (P.) DURAND (J.) GIRARD m. conf. HUGELIN (A.) SCHERRER (J.)
Physique médicale	CHANTEUR (J.) GOUGEROT (L.), m. conf. pr. s. ch. GREMY (F.) m. conf. MILHAUD (G.) PELLERIN (P.) ROUGAYROL (J.-Cl) TUBIANA(M.) m.conf.
Pneumo phtisiologie	KREIS (B.) MEYER (A.) RENAULT (P.)

	MM.
Psychiatrie	PICHOT (P.)
Psychiatrie infantile	DENIKER (P.) DUCHE (D.) FLAVIGNY (H.) LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	CERNEA (P.) CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. GRELLET (M.)
Thérapeutique	CHASSAGNE (P.) LAMOTTE (M.) MARCHE (J.)
Urologie	AUVERT (J.) MOULONGUET (A. QUENU (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.
Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	ABOULKER (P.) AMFLINE (A), pr. s. ch. VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	GRASSET (J.) MAYER (M.)

	MM.
Clinique ophtalmologique	DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. - CHARGÉS DE COURS D'HYGIÈNE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE

BOLTANSKI (E.)
LAUNAY (C.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIÉVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

- A ma mère,

avec ma reconnaissante affection,

- A ma femme,

pour tout le bonheur qu'elle m'a apporté.

- A mes enfants.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552010_0063

A notre Président de Thèse

Monsieur le Professeur H. DESCREZ

Professeur de la Chaire de Radiologie
médicale de la Faculté de médecine de PARIS.

Electro-Radiologiste des Hopitaux de Paris.

Membre de l'Académie de Médecine.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse.

En témoignage de notre respectueuse reconnaissance.

Nous tenons à remercier ,

Monsieur le Docteur HEITZ

Professeur agrégé d'Electro-Radiologie
des Facultés de Médecine.

qui nous a inspiré ce travail.

Qu'il veuille trouver ici, le témoignage
de notre gratitude.

A nos maîtres dans les Hopitaux de Paris.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA DIELECTROLYSE DES IONS COMPLEXES A PROPOS DE QUELQUES ESSAIS D'IONOPHORESE D'UN COMPOSE ANALGESIQUE

P L A N

- INTRODUCTION

- Rappel historique des premiers travaux

- Diélectrolyse d'un composé analgésique.

  I - Matériel expérimental
  II - Expérience et résultats
  III - Critiques
  IV - Diélectrolyse fractionnée des constituants.

- Normes générales pour la diélectrolyse d'un ion complexe

  I - Notions fondamentales
  II - Principaux dispositifs expérimentaux
  III - Mode d'action in vivo

- Essais récents de diélectrolyse des ions complexes.

- CONCLUSION

- BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION

Si la diélectrolyse de l'ion salycilé a encore gardé quelque faveur auprès des médecins, souvent d'ailleurs après que l'on ait épuisé les ressources de thérapeutiques plus agressives sinon plus actives, il semble que les nombreuses autres possibilités d'introduction électrolytique d'un ion complexe a visé curatrice ou diagnostique restent à peu près ignorées ou pour le moins des médications d'exception.

La validité du principe même de la diélectrolyse ne saurait pourtant être remise en question. S'il était nécessaire, il suffirait de rappeler les nombreux travaux que cette méthode a motivés, l'enthousiasme et les espoirs qu'elle a suscités chez les médecins électrologistes d'il y a cinquante ans.

De nombreux chercheurs se sont efforcés d'introduire dans l'organisme par diélectrolyse des ions plus lourds ou plus complexes que ceux couramment employés soit que cette voie d'administration présentât des avantages particuliers pour le traitement de l'affection en cause, ou qu'elle permît d'éviter au malade les inconvénients de toxicité des voies parentérales et digestives habituellement utilisées.

C'est à partir de l'étude d'une substance analgésique complexe, formée d'un mélange en proportions définies selon une formule magistrale, que nous tentons de dégager les principales règles, de la dissociation et du transfert ionique d'une substance pharmacologique complexe.

Outre le dispositif expérimental simple employé et décrit dans cette expérience, nous passons en revue rapidement les diverses méthodes plus précises, mais aussi plus complexes qui pourraient être utilisées dans un travail de ce genre, et donner théoriquement des résultats concordants.

En ce qui concerne les substances analgésiques qui nous intéressent plus spécialement ici, il n'a été publié pratiquement, que des travaux sur l'ion salicylé et les anesthésiques locaux.

Toutes les voies de recherche sont pourtant loin d'être épuisées dans le domaine du traitement loco-dolonti en rhumatologie et en traumatologie, si l'on pense, en particulier, aux multiples acquisitions récentes de la pharmacopée.

RAPPEL HISTORIQUE DES PREMIERS TRAVAUX

Bien avant les travaux de G. BOURGUIGNON qui fut le véritable promoteur de la diélectrolyse, il convient de citer les principaux artisans de l'édification de nos connaissances en matière d'électrolyse.

1744 - NOLLET songe à utiliser une machine électrostatique pour l'introduction de substances médicamenteuses dans l'organisme.

1749 - PRIVATI développe la même idée.

1802 - ROSSI fait pénétrer, grace au courant continu, une quantité appréciable de mercure dans le derme mis a nu après application d'un vésicatoire.

1833 - PALAPRAT introduit des médicaments grace à la pile de VOLTA

1859 - RICHARDSON réalise les premières diélectrolyses à visée analgèsique. Au cours d'expériences successives, il place au pôle positif des sels de morphine, des sels d'aconitine, et du chloroforme en solution aqueuse.

1866 - WAGNER & CORNING réussissent des interventions chirurgicales après diélectrolyse de cocaîne sur la voie d'abord.

1873 - MUNKS déclenche des contractions chez le lapin après diélectrolyse d'une solution de sulfate de strychrine.

- La même année, ENGEL, dans une thèse de la faculté de médecine de Nancy pense extraire diverses substances métalliques de l'organisme par application d'un courant galvanique. Ses conclusions expérimentales prouvent une action faible mais réelle d'un tel courant et sont confirmées par des acquisitions plus récentes sur les phénomènes

osmotiques au niveau des membranes biologiques.

1887 - KEHLRAUSCH définit la notion de conductivité électrique d'une solution d'électrolytes.

1900 - LEDUC au premier congrès international d'electrologie et de radiologie médicale montre sans équivoque possible comment l'introduction des ions à travers la barrière cutanée grâce au courant continu est l'équivalent d'une injection intra-veineuse sans effraction cutanée.

- Quelques années plus tard, ZIMMERN, étudie la diélectrolyse de la carbaïne et son action pharmacodynamique appliquée à l'anesthésie de surface. Il compare l'effet obtenu à celui d'une injection parentérale du même produit. L'ionisation de la molécule de carbaïne aboutit à la formation de deux sortes de radicaux dont l'un est responsable de toute l'activité pharmacodynamique sans que celle-ci soit modifiée par la dissociation électrolytique.

1913 - A partir de cette date, dans son service de la Salpétrière, le Dr BOURGUIGNON dégage peu à peu les grandes règles de la diélectrolyse des médicaments. Il met définitivement au point une technique précise d'applications psysiothérapiques en normalisant le protocole des traitements. Il préconise :

- des solutions chimiquement pures,
- faiblement concentrées,
- des intensités faibles,
- des électrodes localisées,
- enfin des règles très précises sur la durée, la fréquence et le nombre des séances d'ionisation.

Actuellement encore les traitements sont conduits à peu de chose près selon la technique qu'il a su mettre en valeur.

DIELECTROLYSE D'UN COMPOSE ANALGESIQUE

Nous choisissons pour cette étude un composé analgésique employé depuis plusieurs années par voie digestive pour ses propriétés sédatives et antipyrétiques. Ce produit est prescrit depuis peu en application externe dans un service de rhumatologie parisien dans le traitement de certaines formes hyperalgiques d'affections rhumatismales, telles que : périarthrites scapulo-humérales et dorso-lombalgies.

Nous tenterons dans un premier temps, de vérifier les possibilités d'utilisation en diélectrolyse avec quelques chances de succès du produit tel qu'il est fourni par le laboratoire.

Dans l'affirmative, il serait possible de comparer les valeurs respectives des deux méthodes sur une série de malades :

- diélectrolyse pour les uns.
- application sous formes de lotion ou de pommade accompagnée de massages pour les autres.

I - MATERIEL EXPERIMENTAL

1) Composé analgésique. La formule du composé analgésique utilisé au cours de ces expériences est la suivante :

Phénylacétamide	0,10
Méthylphénylacétamide	0,10
Ethoxyparaacétanilide	0,10
4-diméthylamine, 2-phényl, 1-5 diméthyl, 3-pyrazolone	0,15
1-3-7 triméthylxanthine	0,05
Chlorydrate de codéthyline	0,002
Quinquina succirubra	0,05
Excipient carbonax 400 q.s.	pour 10 g.

L'excipient constituant un secret de fabrication il n'est pas possible d'en connaître la composition d'une manière très précise. Il assure le maintien en solution de substances pour la plupart difficilement solubles, parfois même incompatibles, et par son pouvoir tampon maintient la constance du pH.

2) Matériel biologique. Toutes nos expériences de diélectrolyse sont faites sur un même substrat biologique : le tubercule de pomme de terre. Ce matériel simple et peu couteux permet de faire de très nombreuses manipulations sans que les conditions expérimentales varient dans le temps. Mais il existe encore deux raisons supplémentaires de l'employer :

- Le passage du courant galvanique aux intensités adoptées n'apporte aucune modification macroscopiquement décélable sur la pulpe du tubercule.

- La pulpe constitue en outre un support commode pour les réactions colorées utilisées en vue de caractériser la diélectrolyse.

Nous découpons au moment de chaque essai des parallélépipèdes de taille identique 4 x 3 x 1,5 cm pris dans le coeur du tubercule.

3) Réactions colorées de caractérisation.

Deux réactifs colorés différents sont utilisés concurrement pour établir la preuve du tranfert électrolytique de la fraction dissociable du composé analgésique.

- Le réactif de Follin-Denis qui a normalement une teinte bleu-vert vire au violet au contact de la pulpe fraiche de la pomme de terre, et prend une teinte bleu roi en présence du composé analgésique. Ces différences de tonalités de couleur sont en pratique aisément appréciées.

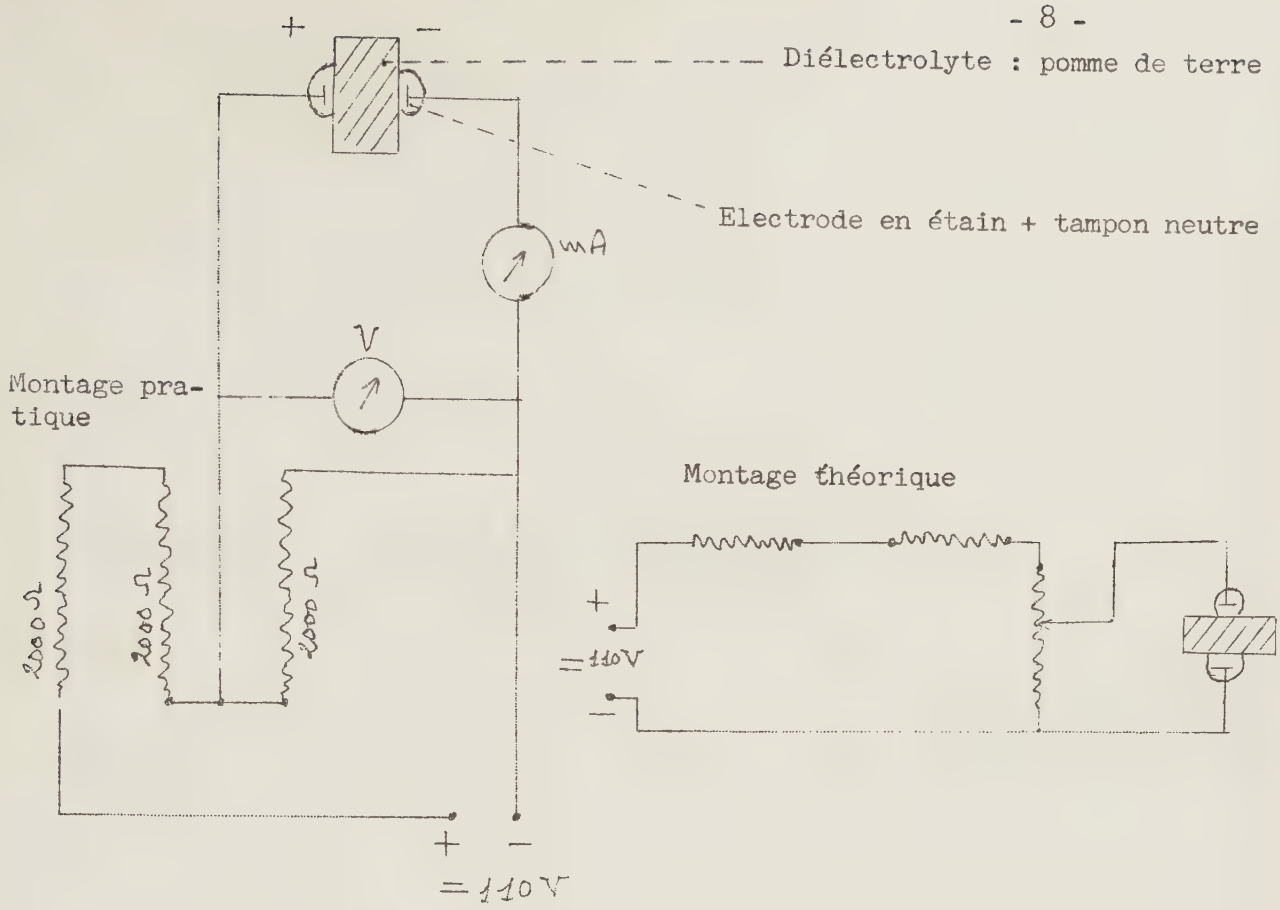
- Le réactif au perchlorure de Fer est jaune en solution suffisament diluée, il ne vire pas au contact de la pulpe de pomme de terre, mais après diélectrolyse de la substance analgésique il prend une coloration brun foncé.

Ces deux réactions colorées pourront être interprétées au point de vue chimique dans la seconde série d'expériences portant sur chacun des constituants du composé analgésique.

4) Appareillage électrique pour diélectrolyse.

Les expériences de diélectrolyse pour ce travail ont été faites indifféremment sur deux sources différentes de courant continu.

a) La source de courant continu de la Faculté de Médecine de Paris donne 110 volts aux bornes. Nous fabriquons avec trois résistances de 2.000 ohms un réducteur de potentiel de manière à obtenir environ 10 mA. dans le circuit d'utilisation.



b) Un appareil de galvanisation de type commercial que l'on utilise couramment en physiothérapie, et qui donne un courant redressé et filtré.

Ce type d'appreil doit fournir un courant dont le taux de ronfle, c'est à dire le rapport du signal alternatif sur signal continu, doit être inférieur à 5/1000 de la tension totale. Le fait d'utiliser l'une ou l'autre source en donne lieu à aucune variation sensible dans l'expérience envisagée, le courant sinusoïdal redressé et filtré étant en pratique très peu différent du courant continu vrai.

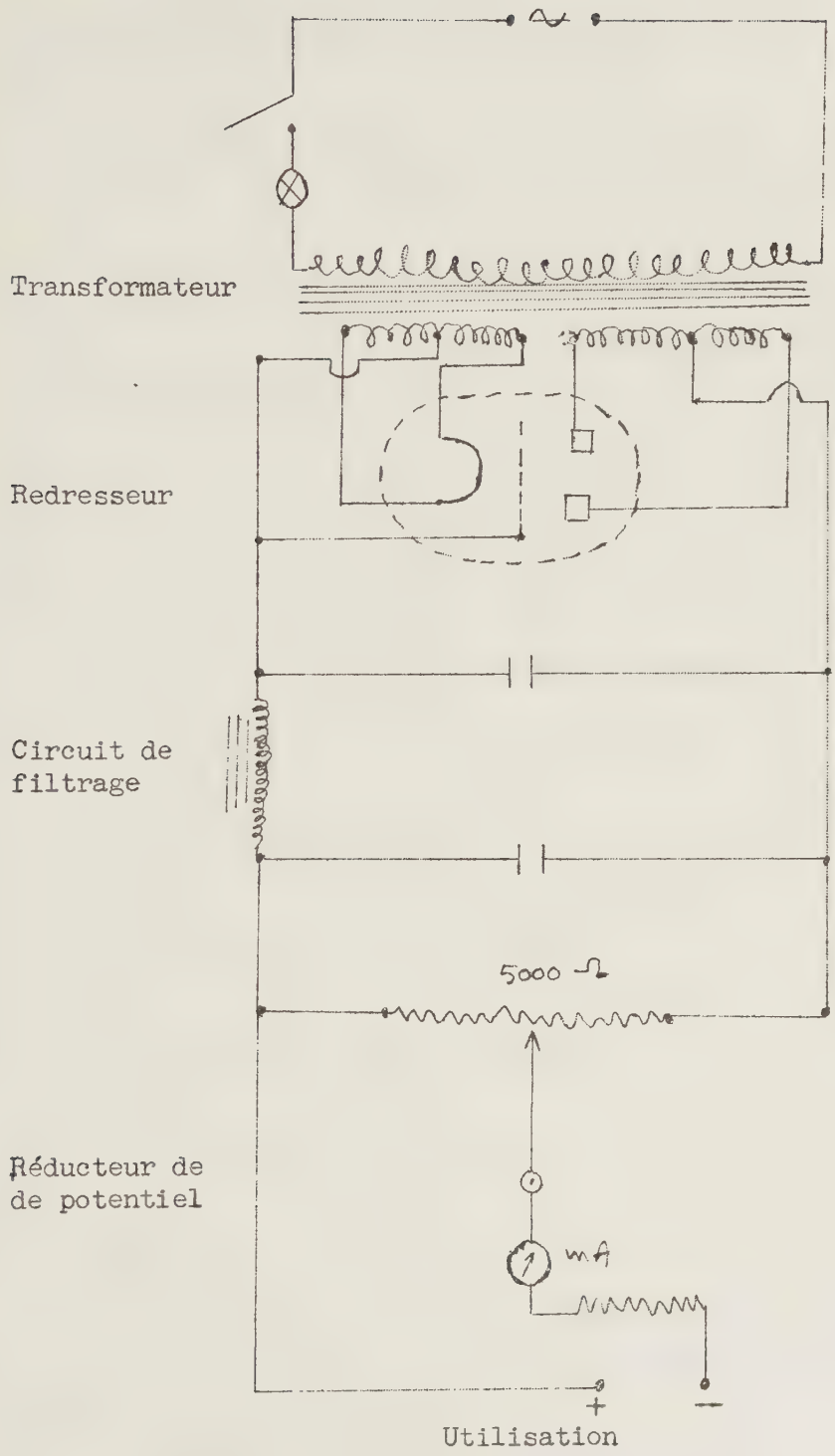


Schéma d'un appareil de physiothérapie fournissant du courant galvanique.

II - EXPERIENCE ET RESULTATS

L'essai de la diélectrolyse de cette substance complexe est fait successivement aux pôles positif. et négatif.

1) Expérience. Pour chaque polarité et pour chaque réactif nous faisons les quatre essais suivants :

a) Pôle +

	Coloration au pôle -	
	F.Denis	C 13 Fe
- 1 - milieu + réactif		
- 2 - milieu + réactif+ composé		
- 3 - milieu+ courant+ réactif		
- 4 - milieu+ courant+ réactif+ composé		

b) - pôle -

	Coloration au pôle +	
- 1 - milieu+ réactif		
- 2V- milieu+ réactif+ composé		
- 3 - milieu+ réactif+ courant		
- 4 - milieu+ courant+ réactif+ composé		

2) Résultats.

Le réactif de Follin-Denis prend une teinte bleu-violet au contact de la pulpe de pomme de terre. Cette coloration se distingue nettement du bleu roi caractéristique de la présence du composé analgésique.

La durée de chaque diélectrolyse est de 60 minutes.

a) Le composé est au pôle + :

Cette coloration n'apparait pas en 2, ce qui tend à prouver que les phénomènes de diffusion sont négligeables.

Son apparition en 4, fait penser qu'il y a bien eu tranfert ionique lors du passage du courant.

b) Le composé est au pôle - :

Les quatre échantillons ont une coloration à peu près semblable après une heure de passage du courant. Il n'y a pas eu d'ionophorèse décelable par les réactifs colorés utilisés.

c) Les résultats donnés par le second réactif : le perchlorure de fer concordent avec ceux du réactif de Follin-Denis.

d) Il semble donc possible d'affirmer, dès lors, qu'il existe dans le composé analgésique une fraction dissociable qui se comporte comme un cation, et que l'on peut caractériser après son transfert électrolytique.

III - CRITIQUES

On admet généralement que le passage du courant est l'équivalent du déplacement dans des directions opposées de charges élémentaires négatives et positives supportées par des atomes ou des groupements d'atomes étroitement liés.

Les ions et radicaux ainsi formés se déplacent dans le sens déterminé par les charges qu'ils supportent, à une vitesse qu'il est possible d'apprécier et qui varie notablement avec la taille du véhicule ionique. Le transfert des charges électriques négatives ou positives est basé dans les deux cas sur un échange d'électrons. Il se fait plus volontiers au bénéfice des ions monatomiques les plus légers disponibles.

Si l'on peut admettre qu'un ion complexe soit formé à partir de ce composé, comment concevoir qu'il puisse être transporté d'un pôle vers l'autre à travers une substance biologique extrémement riche en ions monoatomiques légers et mobiles, sans être rapidement précipité à l'état neutre.

Il existe évidemment une contradiction nette entre la théorie et le résultat expérimental. Aussi avons-nous poursuivi ce même type d'expériences avec chacune des substances chimiques entrant dans la formule du composé analgésique. Nous étudions leurs propriétés électrochimiques et en cas de dissociation électrolytique, nous vérifions la réalité et le sens du transfert ionique.

IV - DIELECTROLYSE FRACTIONNEE DES CONSTITUANTS

Pour lever la constradiction énoncée ci-dessus, nous faisons donc une série d'expériences de diélectrolyse portant sur chacun des principaux constituants.

- L'Acétanilide ou Phénylacétamide.
- La Phénacétine ou Ethoxyparaacétanilide
- Le Pyramidon ou Amidopyrine
- La Caféine ou Triméthylxanthine

1) Propriétés électrochimiques des composants

Chaque substance est étudiée séparément en ce qui concerne ses caractéristiques de solubilité dans l'eau, les solvants organiques et les acides, son Δ cryoscopique et son pH. en solution.

Toutes ces constantes permettent de calculer un coefficient d'activité ionique.

Il suffit alors de trouver une réaction colorée élective pour la caractérisation de la diélectrolyse de chacune de ces substances.

Nous essayons en outre sur chaque élément les réactifs utilisés dans la première série d'expériences.

Successivement sont ainsi étudiés les composants suivants :

a) Acétanilide
b) Phénacétine
c) Méthylacétanilide
d) Pyramidon
e) Caféine

a) <u>Acétanilide</u> ou Phénylacétamide

- Formule : $C_6H_5 - NH - CO - CH_3$

- Poids moléculaire : 135,16

- pH : 6,4

- Solubilité : 1 g. dans 185 ml eau
  1 g. dans 20 ml eau à 100°
  1 g. dans 3,7 ml chloroforme

- Caractérisation chimique :
  - traiter avec 1 ou 2 ml de HCl à ébullition
  - neutraliser avec NaOH, 15° B
  - ajouter quelques ml. d'hypochlorite de calcium
    On observe une coloration blanc sale.

- Réactif de Follin-Denis et au Perchlorura de Fer : L'Acétanilide ne donne pas de réaction colorée avec ces deux réactifs.

b) <u>Phénacétine</u>, ou Acétophénitidine, ou p-éthoxyacétanilide.

- Formule : $C_6H_4 \begin{cases} O - C_2H_5 \\ NH - CO - CH_3 \end{cases}$

- Poids moléculaire : 179,21

- pH : 5,3

- Solubilité : 1 g. dans 1.31 ml eau
  1 g. dans 82 ml eau à 100°
  1 g. dans 14 ml chloroforme.

- Caractérisation chimique :
  - ajouter quelques gouttes de SO_4H_2
    pas de coloration
  - ajouter une goutte de NO_3H fumant :
    on observe une coloration jaune-orangée.

- Réactif de Follin-Denis :
  - Formation d'un précipité blanc qui se redissout

- Réactif au Perchlorure de fer :
  - pas de changement de coloration

c) n - Méthylacétanilide, ou méthylphénylacétamine
ou acétométhylanilide
ou exalgine

- Formule : $C_6 - H^5 - N \begin{cases} CH^3 \\ CO - CH^3 \end{cases}$

- Poids moléculaire : 149,19

- pH. 6,4

- Solubilité : 1 g. dans 60 ml. eau
  1 g. dans 2 ml. eau à 100°
  1 g. dans 1,5 ml chloroforme.

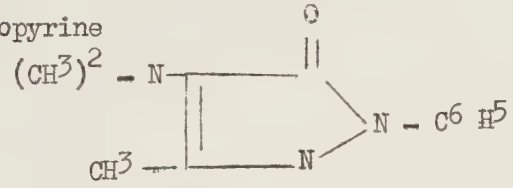
- Caractérisation chimique :
  - Il n'existe pas de réaction spécifique, si ce n'est une caractérisation négative : à l'encontre de l'acétanilide, il ne donne pas de coloration avec l'hypochlorite de calcium.

- Réactif de Follin-Denis :
  - Précipité blanc qui se redissout.

- Réactif au Perchlorure de fer :
  - Pas de modification de coloration.

d) Pyramidon, ou amidopyrine

- Formule :



- Poids moléculaire : 331,29

- pH : légérement alcalin en solution aqueuse.

- Solubilité : 1 g. dans 18 ml. eau
  1 g. dans 1 ml. chloroforme. La solubilité augmente encore par addition de Benzoate de soude.

- Caractérisation chimique :
  - Faire tomber quelques gouttes d'eau de brome, il se developpe aussitôt une coloration violette qui vire au bout de quelques minutes au rouge-orangé. L'eau de brome sur la pomme de terre seule ne donne lieu à aucune coloration.
- Réactif de Follin-Denis
  - Coloration bleu-roi
- Réactif au Perchlorure de Fer :
  - Coloration brune.
- Le pyramidon est le seul composant de la formule qui donne une réaction colorée identique à celle que l'on observait dans la première partie de ce travail, au cours de la diélectrolyse du complexe analgésique.

e) Caféine, ou Triméthylxanthine

- Formule :

- Poids moléculaire : 194,19
- pH : 7,8
- Solubilité :
  - 1 g. dans 46 ml. eau
  - 1 g. dans 1,5 ml. eau à 100°
  - 1 g. dans 2,2 ml. alcool à 60°
  - 1 g. dans 5,5 ml. chloroforme. La solubilité dans l'eau augmente par adjonction de benzoate basique, de cinnamates, de citrates ou de salycilates.
- Caractérisation chimique :
  - acidifier par HCl.
  - ajouter iodobismuthite de potassium. Il se développe une coloration rouge.
- Réactif de Follin-Denis et au Perchlorure de Fer.
  - pas de réaction colorée.

2) Expériences.

Nous réalisons un montage en parallèle de manière à effectuer en même temps la diélectrolyse des cinq substances chimiques. Dans un premier temps

4) Conclusion.

Il ne peut donc être question de comparer d'une manière très valable les effets de l'introduction percutanée du composé analgésique complexe par les deux moyens prévus : diélectrolyse d'une part et massages de l'autre. Dans le cas présent, la seule possibilité laissée à l'étude comparative des deux procédés est celle d'employer une solution désionisée de pyramidon dans le premier cas et du pyramidon adsorbé sur un excipient gras dans le second.

On remarque qu'il existe de nombreuses similitudes entre les deux voies d'administration bien qu'elles soient basées sur des principes physiques très dissemblables. Seul le mécanisme de traversée de la barrière cutanée est différent.

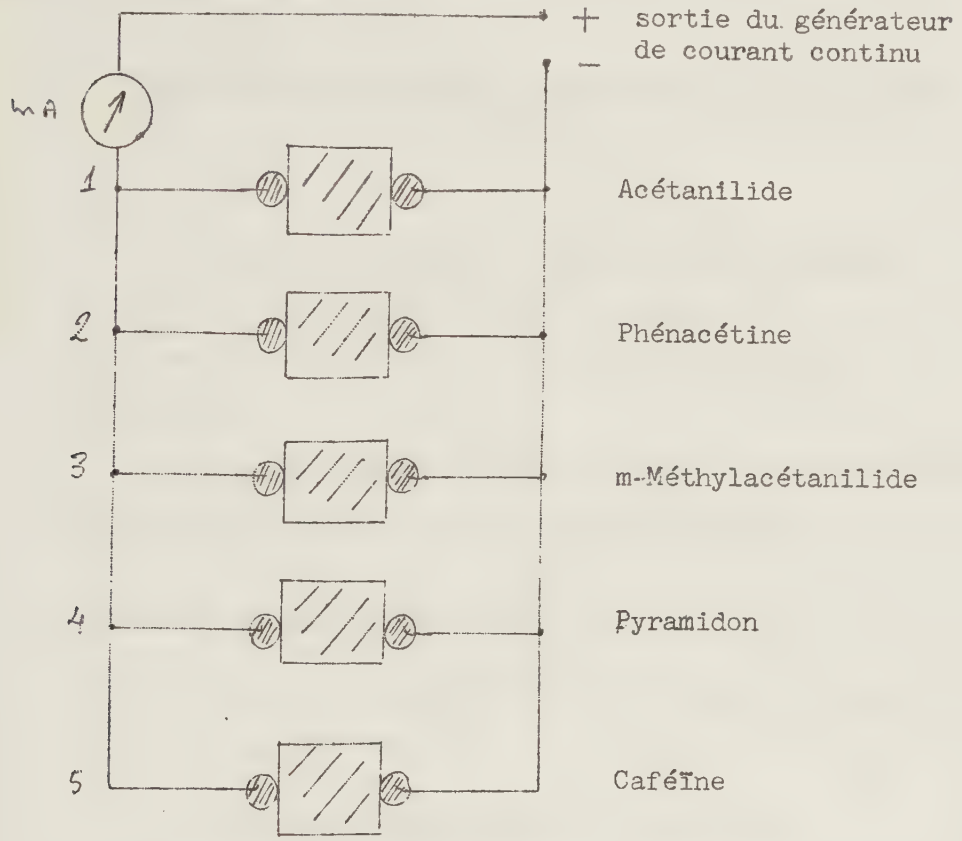
La substance médicammenteuse introduite sous la peau est libérée dans les deux cas avec ses propriétés pharmacodynamiques intactes. Elle est, soit précipitée à l'état neutre à partir de l'ion, soit libérée de substrat adsorbant.

Les deux modes d'application s'accompagnent d'une vaso-dilatation locale favorable. La substance peut-être ainsi utilisée sur place ou dans les tissus immédiatement voisins à une concentration élevée sans pour autant entrainer de signes d'intoxication centrale.

La dose active par voie diélectrlytique est bien moins élevée que celle qui devrait être administrée par voie générale pour atteindre la même concentration locale et aboutir au même effet.

celles-ci sont placées au pôle positif, et dans un second temps, après renouvellement du diélectrolyte, au pôle négatif.

Le réducteur de potentiel est réglé pour fournir dans le circuit d'utilisation un débit de 10 mA. environ. Après une diélectrolyse de 60 mn, le réactif est déposé sur une tranche de section perpendiculaire au trajet des lignes de force et pratiquée à quelques m/m de la surface d'application de l'électrode.



3) Résultats.

Des cinq corps chimiques testés aux pôles positif et négatif, seul, le radical basique du pyramidon est susceptible de migration par diélectrolyse. Celle-ci s'éffectue quand on place le pyramidon au pôle positif. Le radical transporté se comporte comme un cation. Les propriétés électrochimiques du pyramidon, les réactions colorées observées à l'issu de la première expérience sur le complexe n'est en fait, que la diélectrolyse de l'un de ces composants : le radical basique du pyramidon.

NORMES GENERALES POUR LA DIELECTROLYSE D'UN ION COMPLEXE

De nombreuses substances employées en application externe pourraient l'être également en diélectrolyse avec les avantages que comporte cette méthode, à la condition de répondre à certaines normes physico-chimiques.

Il importe avant tout que le corps employé soit chimiquement pur sous peine de voir se modifier considérablement son activité ionique.

I- NOTIONS FONDAMENTALES DE DIELECTROLYSE IN VITRO

Il suffit de rappeler quelques notions théoriques essentielles concernant la diélectrolyse.

1) Polarité d'une substance en solution.

D'une manière générale, si l'on assimile les ions complexes à des sels, les bases qui en dérivent, quelque soit leur complexité, sont des cations ; les éléments acides ou tenant lieu d'acide, simples ou complexes sont des anions.

2) Degré de dissociation.

Il représente la fraction des molécules qui subit la dissociation électrolytique. Le degré de dissociation est inversement proportionnel à la concentration de la solution. Si la solution est suffisamment diluée, il devient très voisin ou égale à I.

En pratique, ceci tendrait à ne faire utiliser en diélectrolyse que des solutions faiblement concentrées (1 à 3 %).

Mais parfois, il peut-être plus interessant d'opérer avec des solutions plus concentrées, qui pourraient pour certains, modifier la résistance globale de la peau. Les membranes biologiques et la peau en particulier se comporteraient comme des couches de semi-conducteurs et l'épiderme serait plus perméable aux cations qu'aux anions à forte concentration.

3) Différence de conductivité

Les mesures de conductivité d'une solution d'électrolyse se ramènent, d'après la définition même de ce terme, à une mesure de résistance.

Par analogie avec la formule qui donne la résistance d'un solide au passage du courant électrique.

$R = \rho \frac{l}{s}$ dans laquelle ρ est la résistivité en Ohm/cm

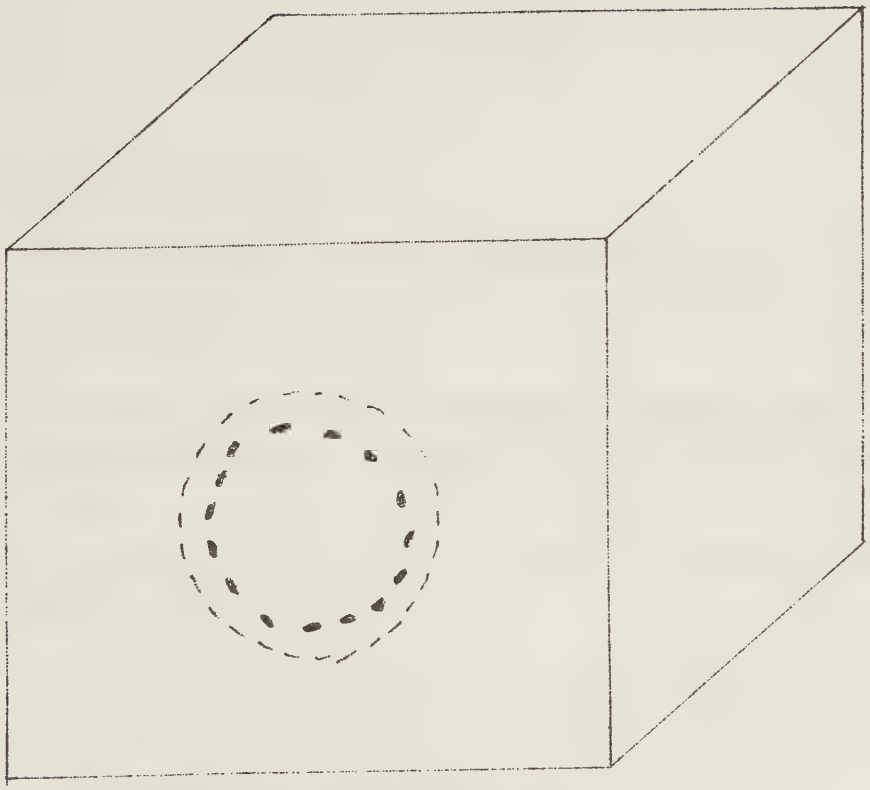
L'inverse d'une résistance est une conductance donnée en Ohm^{-1} ou mhos ou Siemens.

L'inverse d'une résistivité est une conductivité en Ohm/ cm.

On utilise un montage pont de Wheatstone à courant alternatif oscillographe cathodique, pour chiffrer les différences de conductivité.

4) Lignes de force

Les lignes de force du courant sont facilement matérialisées, et apparaissent clairement sur des coupes en série perpendiculaires à leur direction de pôle à pôle. La réaction colorée est plus intense au niveau de certains points limités, périphériques, disposés en couronne, et dessine grossièrement une projection de la surface des électrodes.



en pointillé : Surface de l'électrode
(projection sur la coupe transversale)

La migration de l'ion est observée soit directement, s'il est normalement coloré, soit dans le cas contraire, après matérialisation qui peut se faire selon le cas de plusieurs façons :

a) Après séchage de la bande d'électrophorèse, pulvérisation d'un réactif électif ou action de vapeurs de diverses substances.

b) L'emploi d'un marker radio-actif β ou γ peut être intéressant dans le cas de quantité très faible de substance, ou d'un mélange d'ions difficile à caractériser autrement. La bande défile sous un compteur qui lit l'activité : la zone de plus grande activité est parfaitement définie par l'existence d'un pic sur l'enregistrement de l'intégrateur.

2) Bacs à électrolyse.

Il s'agit d'un matériel classique dont il existe de nombreux modèles.

On utilise différentes sortes de diélectrolyses, essentiellement des gels hydratés :

- agar-agar
- méthyl cellulose
- glycérolé d'amidon

Le réactif peut dans certaines conditions être incorporé au gel.

3) Ionophorèse à travers une membrane de collodion

Il existe une différence de conductivité de la membrane selon que le courant est direct ou inversé. Celle-ci peut donc être considérée comme un semi-conducteur.

4) Ionophorèse à travers une peau de batracien

Un lambeau cutané est maintenu en survie dans une solution de Ringer. Ce dispositif est celui qui se rapproche le mieux des conditions d'utilisation clinique. Il est possible de mesurer les quantités d'ions qui passent d'un compartiment à l'autre ainsi que les vitesses relatives de leur électrophorèse. En fait, les résultats sont comparables à ceux fournis par les autres méthodes.

III - MODE D'ACTION DE LA DIELECTROLYSE IN VIVO

1) Voies de pénétration des ions.

Il semble bien que la majeure partie des échanges ioniques à travers la peau, dans les deux sens, se fasse au niveau des pores cutanés. Les canaux excréteurs des glandes sudoripares s'ouvrent à l'extérieur par ce petit partuis après avoir traversé le derme. Le pore est parfois visible à l'oeil nu, c'est à dire, que son échelle de grandeur est encore loin d'être comparable à celle d'une molécule complexe fut-elle volumineuse. Le nombre de pores est variable selon la région envisagées et selon les individus : en moyenne 120 pores par cm^2.

Il existe de nombreuses preuves de la réalité de ce mode de traversée de la barrière cutanée. La diélectrolyse d'une solution de permanganate de potasse est historique : la peau n'est pas uniformément colorée et il apparait un fin piqueté bleuté dont chaque point correspond à un pore.

La pénétration en profondeur est étudiée par la diélectrolyse des sels d'argent. L'argent est précipité à quelques millinètres sous la couche épidermique, où il est facile de le mettre en évidence par des colorations spécifiques.

La profondeur atteinte est toujours très faible. Le relai des charges à transporter est très rapidement pris par des ions plus légers et plus mobiles.

Si l'on observe le sens du courant, on ne parvient jamais à faire ressortir les ions qui ont été introduits en raison justement de la présence sur place d'un grand nombre d'ions monoatomiques, beaucoup plus mobiles, et disponibles.

Un autre aspect de ces phénomènes de compétition ionique est l'existence presque inévitable d'ions parasites dans la diélectrolyse d'une substance quelconque. Leur présence fausse l'interprétation du résultat. On s'éfforcera donc par tous les moyens d'éviter cet ecueil en employant :

- des électrodes d'étain entourées d'une tarlatane serrée ou d'une éponge synthétique,

- un solvant très pur au point de vue ionique
- des électrolytes médicamenteux chimiquement purs,
- des surfaces d'application nettoyées à l'éther et rincées ensuite à l'eau bi-distillée.

Enfin la vitesse des ions n'est pas directement proportionnelle à la charge électrique transportée et inversement proportionnelle à leur taille. En effet, certains ions peuvent fixer une ou plusieurs molécules d'eau. Ainsi, un ion monoatomique (métal par exemple) peut devenir un ion complexe vrai.

2) Variations physio-pathologiques.

Il existe des différences très sensibles de conductivité ionique selon la région, l'individu et même l'état de la peau.

Il existerait enfin une conductivité plus grande des tissus néoplasiques qui pourrait être liée à une plus grande perméabilité des membranes biologiques.

3) Métabolisme des substances introduites par diélectrolyse.

Leur élimination est très ralentie par rapport à celle consécutive aux autres modes d'administration. La zone d'action du médicament est avant tout locale : derme et tissus sous-jacents; avant qu'il soit entrainé dans la circulation générale. La libération des substances introduites dans le derme de cette manière ne peut être que progressive par une succession d'échanges inter et extra cellulaires jusqu'aux capillaires sanguins. Il s'agit donc là d'une véritable action retard et c'est ainsi que le bénéfice d'une séance de diélectrolyse n'apparait qu'après un certain délai.

La preuve de cette élimination retardée est apportée par de nombreux travaux. Cette étude peut être faite au moyen d'isotopes radioactifs ou de molécules marquées comme elle l'a été déjà dans un but quelque peu différent avec l'iode 131 et le strontium 90. L'iode est capable de diffuser très rapidement dans l'organisme à travers la barrière cutanée, dans les proportions notables, sans aucun secours extérieur et seule une étude quantitative précise pourrait montrer l'action propre du courant galvanique.

4) Incidents et accidents.

La peau ne tolère pas l'introduction de n'importe quelle substance et il faudra souvent s'assurer avant tout traitement de l'absence de susceptibilités individuelles d'origine allergique pour éviter de graves réactions.

L'introduction sous la peau de la cocaïne entrainait des dystrophies cutanées lorsqu'elle était employée pour des anesthésies locales.

Il convient également de rappeler pour mémoire les incidents liés à des fautes de technique :

- brulures par électrode en partie désséchée
- ou par le mauvais isolement d'un fil conducteur
- secousses désagréables par établissement rapide de l'intensité maximum.

ESSAIS RECENTS DE DIELECTROLYSE DES IONS COMPLEXES

1) Le Flaxédil

ou triodoéthylate de Gallamine, traverse parfaitement la peau malgré la taille de sa molécule. C'est un curarisant de synthèse, pachycurare à action prolongée..Il est employé en solution à 4 o/oo Amphotère, il peut être appliqué aux deux pôles. On emploiera de préférence le pôle + pour bénéficier de l'action antalgique du pôle positif. On cite son emploi avec succès dans divers syndromes où domine une contracture musculaire douloureuse : lumbagos, sciatalgies, torticolis etc... Il pourrait être utilisé avantageusement pour le traitement des séquelles de poliomyélite, où la contracture des antagonistes des muscles touchés est souvent extrémement génante à une période où l'on peut encore espérer une récupération fonctionnelle et où il faut parfois se résoudre à des interventions chirurgicales mutilantes.

2) L'Histamine

est un excitant puissant des fibres lisses. L'injection intradermique de 1/1o ml. déclenche une réaction cutanée locale caractéristique :

- rougeur locale,
- érythème réflexe en cocarde,
- boule d'oedème.

On réalise aussi facilement la triade de Lewis après quelques minutes de passage du courant par la diélectrolyse d'une solution de bichlorhydrate d'histamine à 1/5000.

Cette réaction peut servir de test d'activité pour de nombreuses substances anti-histaminiques. On peut les classer selon leur faculté d'empécher l'apparition de la triade de Lewis.

3) La Pilocarpine.

Alcaloïde du Pilocarpus jaborandi, c'est un corps à action parasympatomimétique. Il est utilisé de même que l'acétylcholine comme test de la sympathycotanie. On emploie ici la forme soluble dans l'eau (nitrate de pilocarpine) placée au pôle positif. Elle favorise la sudation et, est employée dans le traitement des alopécies sous forme de lotion et de pommade. La diélectrolyse pourrait trouver là une nouvelle application.

4) La Thiozinamine.

Cette grosse molécule fournit un ion complexe pratiquement sans dissociation. Elle est surtout employée avec succès dans la cure de la sclérose des corps caverneux. La maladie de Dupuytren et la maladie de Ledderhose peuvent également bénéficier d'un traitement par diélectrolyse de Thiozinamine au pôle positif.

5) Les Sulfamides.

L'emploi d'un composé capable de dissociation ionique permet une sulfamidothérapie locale très active après application de diélectrolyse.

CONCLUSION

Le composé analgésique étudié ne peut être considéré comme une entité du point de vue électrochimique. Il se forme en solution plusieurs sortes d'ions.

Malgré les phénomènes de compétition ionique, un ion complexe tel que celui formé à partir de la molécule d'amydopyrine, est parfaitement capable de migrer dans ces conditions mais avec un rendement faible, difficile à chiffrer, et qui ne permettrait certainement pas d'obtenir une concentration interessante au cours d'une diélectrolyse thérapeutique.

Il n'est pas possible d'établir une comparaison au point de vue pharmacodynamique entre un composé complexe qu'on tente de faire pénétrer à travers la barrière cutanée par des massages et les fractions ioniques de ce même composé introduites par diélectrolyse.

Par contre, il nous a paru possible de comparer l'action pharmacodynamique d'une molécule même complexe, telle que celle du pyramidon, et celle de l'un de ces radicaux (celui qui est porteur de l'activité pharmacodynamique). La molécule entière est administrée mécaniquement par voie trans-cutanée, et le radical actif par diélectrolyse.

On bénéficie alors au maximum des avantages liés à l'emploi de la diélectrolyse :

- concentration de l'activité pharmacodynamique
- action locale élective
- élimination lente et action retard.

Il semble dès lors que l'on puisse établir une méthode générale pour l'étude expérimentale de nombreux médicaments.

Dans le présent travail nous avons montré qu'il était possible d'obtenir in vitro les réactions chimiques caractéristiques du pyramidon sur les fractions radicales introduites par diélectrolyse dans la pomme de terre.

Il est possible d'envisager l'action favorable de cette méthode pour l'emploi de divers autres agents pharmacodynamiques.

Vu, le Président de Thèse
Professeur H. DESGREZ

Vu, le Doyen de la Faculté
Professeur L. BINET

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris

J. ROCHE

BIBLIOGRAPHIE

I - ACKERMANN A. - Test à la pilocarpine et à l'acétylcholine.
Münscher medizinische Wochenblatt.

II- AUDUBERT R. Les propriétés électrochimiques des solutions
C.D.U. Paris 1950

III- BOURGUIGNON G. Exposé des titres et travaux scientifiques. Maretheux
et Pactect Paris 1931 - 37

IV - BOURGUIGNON G. La diélectrolyse - Arch. d'électro méd. n° 58 p. 249,
7 - 1932

V - BRILLOUET R. Etude physique et thérapeutique des ions.
Thèse de la Faculté de médecine de Paris 1907.

VI - CHANTEUR J. Contribution à l'étude de la conductivité des tissus biologiques au courant continu.
Mémoire pour le C.E.S. d'électroradiologie, Paris 1957.

VII- DALLONGEVILLE B. Considérations sur les effets et les possibilités de
la diélectrolyse en art dentaire.
Thèse de la Faculté de médecine de Paris 1951

VIII-DALLONGEVILLE - DELPA-MEUNIER . Test d'allergie par ionisation à l'histamine - Jour d'El. et de Rad. Tome 36, n° 11 12, 1955

IX - DELHERM L. LAQUERRIERE A. L'ionothérapie électrique. - J.B. Baillère et
Fils ed. Paris 1925.

X - DELHERM L. Nouveau traité d'electroradiologie - Masson et Cie ed. Paris
1951.

XI - ENGEL I. Extraction des métaux du corps humain au moyen de l'électrolyse
Thèse de la faculté de médecine de Nancy 1873.

XII- ERIEL Ar. Electric ionisation - Bristol, Wright 1922

XIII FABRE ROUGIER - Physiologie médicale - Paris 1954.

XIV - GIDON F. Précis de l'ionothérapie électrique - P.U.F. éd.Paris 1929

XV - HEILBRON J. BURBURY H.M. Dictionnary of organics compounds. The constitution and Physical properties of the principal carbone compense and their derivations. London Eyre and Spottiswood, 3 Vol. 1946

XVI - HOLTHUSEN H. Sensibilation des tissus néoplastiques. Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung. 1925

XVII- JOLIBOIS P. Nouveaus aperçus sur l'electrolyse. Hermann éd. Paris 1943

XVIII KIERNANDER - Physical medecine and Réhébilitation 1953

XIX - LANGER E. Contribution à l'étude des actions générales de la diélectrolyse - Thèse de la Faculté de Médecine de Paris 1949.

XX - LAQUERRIERE A. Discussion sur le mécanisme de pénétration des ions. Bul. de la Soc. Fr. d'El. Th. t X, p.172 - 1920

XXI - LEDOUX S. Introduction des substances médicamenteuses dans la profondeur des tissus par le courant électrique. C.R. du 1° Cong. Inter. d'El. & de Rad. médicale 1900.

XXII- LEDUC S. Les ions et les médications ioniques. L'oeuvre médico-chirurgicale n° 48

XXIII LEWIS J. - Ionic Médication - Londres 1913

XXIV- LUCAS - Thèse de la Faculté de Médecine de Paris 1922

XXV - MAIGNON F. L'électrolyse au point de vue physico-chimique. I 1938

XXVI- MASSEYEFF R. Electrophorèse sur papier. Thèse de la Faculté de Médecine de Paris 1952.

XXVII MERCK Index Handbook of médical Chemistry.

XXVIII MOORE W.J. - Traité de chimie physique - Dunod éd. Paris 1957

XXIX- NOIX M. - l'électrolyse des produits allylés. Jour. d'El. & de Rad. n° 9 & 10, p. 194 - 1947

XXX - ROLLIN J.P. La dérivation électrolytique des médicaments. Thèse de la Faculté de Médecine de Bordeaux 1932

XXXI - SEYOT - Thèse de la Faculté de Médecine de Nancy 1945

XXXII- STROHL A. - Précis de Physique médicale - Masson éd. Paris 1947

XXXIII STROHL-VERNET J. -ROUCAIROL J.C. -CECCALDI P.F. -
Etude de l'introduction électrolytique des ions à l'aide d'isotopes radioactifs.
C.R. de la Soc. de Biologie 24-6- 1950

XXXIV-WEISS G. Altérations histologiques par le courant de diélectrolyse.1890

XXXV - ZIMMERN - Diélectrolyse de l'ion carbaïne appliquée à l'anesthésie de surface.

AGEMP
POLYCOPIE
8, rue Dante
PARIS-V e
Téléphone : ODÉon 58-91